

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 宮下 真理子

本研究は慢性炎症性疾患という側面をもつ子宮内膜症に対して、免疫系に作用することが知られるビタミン D の効果を明らかにするため、子宮内膜症患者の血清ビタミン D 値の測定および子宮内膜症性間質細胞に対するビタミン D の効果の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 血清サンプルを 37 名の非子宮内膜症患者、17 名のステージ I、II の軽症子宮内膜症患者および 22 名のステージ III、IV の重症子宮内膜症患者から採取し、25-hydroxy vitamin D (25(OH)D)、1,25-dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D)を Radioimmunoassay 法で測定した。重症子宮内膜症患者における血清 25(OH)D 値は非子宮内膜症患者、軽症子宮内膜症患者に比べて有意に低いことが示された。また、血清 1,25(OH)₂D 値には本症の有無、重症度による違いを認めなかった。重症子宮内膜症患者において、血中ビタミン D が欠乏している可能性が示された。
2. 卵巣子宮内膜症組織より子宮内膜症性間質細胞を分離・培養した。子宮内膜症性間質細胞に IL-18 (5 ng/ml) または TNF-α (10 ng/ml) とともに 1,25(OH)₂D₃ (10⁻⁷ M) を添加し、24 時間培養した。1,25(OH)₂D₃ は子宮内膜症性間質細胞において、炎症性サイトカインである IL-8 の mRNA 発現を有意に減少させ、IL-8 蛋白産生を有意に抑えることが示された。また、1,25(OH)₂D₃ は炎症性物質である PGE₂ の合成酵素である COX-2、mPGES-1 および mPGES-2 の mRNA 発現を有意に減少し、PGE₂ 分解酵素である 15-PGDH の mRNA 発現を有意に増加させ、PGE₂ 産生を用量依存性に有意に抑制することが示された。1,25(OH)₂D₃ が子宮内膜症性間質細胞に対して抗炎症効果を持つことが示された。
3. 1,25(OH)₂D₃ は子宮内膜症性間質細胞の生存細胞数を有意に減少させ、BrdU の再取り込み能を有意に抑制することが示された。アポトーシス陽性細胞の割合には一定の傾向を認められなかった。1,25(OH)₂D₃ は DNA の再合成を抑え、生細胞数を減少させることで子宮内膜症性間質細胞に対して抗増殖効果を持つことが示された。
4. 1,25(OH)₂D₃ は子宮内膜症性間質細胞の MMP-2 および MMP-9 の mRNA 発現を有意に抑制し、子宮内膜症性間質細胞に対して抗浸潤効果をもつことが示された。
5. 1,25(OH)₂D₃ の子宮内膜症性間質細胞における NFκB 活性に対する影響を調べるために TNF-α によりリン酸化、分解が誘導される IκBα の蛋白発現をウエスタン・ブロッティング法で同定した。TNF-α 添加および 1,25(OH)₂D₃ 非添加群では IκBα の蛋白発現が

コントロールに比べて有意に減少するのに対し、TNF- α 添加および 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 添加群では減少を有意に抑制した。1,25(OH) $_2$ D $_3$ は TNF- α による I κ B α の分解を抑制し、NF κ B の核内移行シグナルの核への移行を抑制することが示された。

以上、本論文はビタミン D の欠乏が子宮内膜症の病態形成に関与していることが示唆され、1,25(OH) $_2$ D $_3$ が子宮内膜症性間質細胞に対して、抗炎症、抗浸潤、抗増殖効果を持つことを明らかにした。これまでに *in vitro* でヒト検体を用いて子宮内膜症とビタミン D の関係をみた研究はなかった。子宮内膜症に対する従来の薬物治療戦略は卵巣機能を抑制するホルモン治療に限られており、妊娠を望む患者は治療を受けることができなかった。ビタミン D は排卵には影響を与えないことから、妊娠を望む子宮内膜症患者に対して、ビタミン D の摂取が今後新たな治療法となることが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。